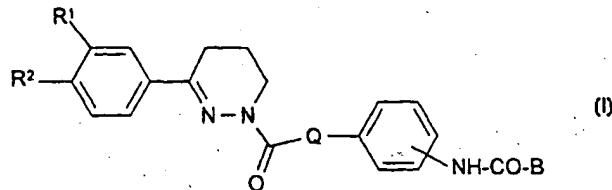




(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 237/04, 405/04, A61K 31/50		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/65880
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Dezember 1999 (23.12.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03151		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 7. Mai 1999 (07.05.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 26 841.6 16. Juni 1998 (16.06.98) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).			
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht	
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JONAS, Rochus [DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE). WOLF, Michael [DE/DE]; Nußbaumallee 59, D-64297 Darmstadt (DE). KLUXEN, Franz-Werner [DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE).		Mit internationalem Recherchenbericht.	
(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Postfach, D-64271 Darmstadt (DE).			

(54) Title: ARYL ALKANOYL PYRIDAZINES

(54) Bezeichnung: ARYLALKANOYL PYRIDAZINE



(57) Abstract

The invention relates to aryl alkanoylpyridazine derivatives of the formula (I) and their physiologically compatible salts and solvates, where R¹, R², Q and B have the meanings given in claim 1. Said compounds have a phosphodiesterase-IV inhibiting action and can be used in the treatment of allergic disorders, asthma, chronic bronchitis, atopic dermatitis, psoriasis and other skin diseases, inflammatory diseases, auto-immune diseases such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, Crohn's disease, diabetes mellitus or ulcerative colitis, osteoporosis, transplant rejection reactions, cachexia, tumour growth or tumour metastases, sepsis, memory disturbances, atherosclerosis and AIDS.

(57) Zusammenfassung

Arylalkanoylpyridazinderivate der Formel (I), sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze und Solvate, worin R¹, R², Q und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase IV-Hemmung und können zur Behandlung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulcerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorgrowth oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS eingesetzt werden.

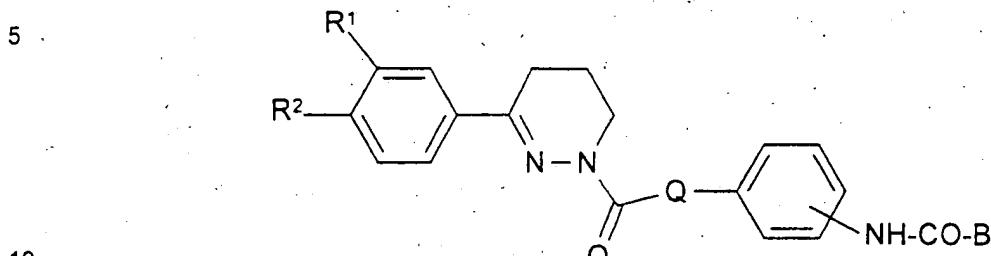
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Arylalkanoylpyridazine

Die Erfindung betrifft Arylalkanoylpyridazinderivate der Formel I



worin

B einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch R³ substituierten Phenylring,

15 Q fehlt oder Alkylen mit 1-4 C-Atomen,

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander -OR⁴, -S-R⁴,
-SO-R⁴, -SO₂-R⁴ oder Hal,

20 R¹ und R² zusammen auch -O-CH₂-O-,

R³ R⁴, Hal, OH, OR⁴, OPh, NO₂, NHR⁴, N(R⁴)₂, NHCOR⁴,
NHSO₂R⁴ oder NHOOR⁴,

25 R⁴ A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 5-10 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,

A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann und

30 Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

35 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

1-Benzoyl-tetrahydropyridazine als Progesteron-Rezeptorliganden sind z.B. in J. Med. Chem. 38, 4878 (1995) beschrieben.
Ähnliche Verbindungen sind auch aus DE 196 32 549 A1 bekannt.

5 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

15 Insbesondere zeigen sie eine selektive Phosphodiesterase IV-Hemmung, die mit einer intrazellulären Erhöhung von cAMP verbunden ist (N. Sommer et al., Nature Medicine, 1, 244-248 (1995)). Die PDE IV-Hemmung kann z.B. analog C.W. Davis in Biochim. biophys. Acta 797, 354-362 (1984) nachgewiesen werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung von asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden. Die antiasthmatische Wirkung der PDE IV-Hemmer ist z.B. von T.J. Torphy et al. in Thorax, 46, 512-523 (1991) beschrieben und kann z. B. nach der Methode von T. Olsson, Acta allergologica 26, 438-447 (1971), bestimmt werden.

25 Da cAMP knochenabbauende Zellen hemmt und knochenaufbauende Zellen stimuliert (S. Kasugai et al., M 681 und K. Miyamoto, M 682, in Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research 18th Annual Meeting, 1996), können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Osteoporose eingesetzt werden.

30 Die Verbindungen zeigen außerdem eine antagonistische Wirkung auf die Produktion von TNF (Tumor Nekrose Faktor) und eignen sich daher zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Krankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie und Sepsis.

Die antiinflammatorische Wirkung der erfindungsgemäßen Substanzen und ihre Wirksamkeit zur Behandlung von z.B. Autoimmunerkrankungen wie multipler Sklerose oder rheumatoider Arthritis, kann analog den Methoden von N. Sommer et al., *Nature Medicine* 1, 244-248 (1995) oder L. Sekut et al., *Clin. Exp. Immunol.* 100, 126-132 (1995) bestimmt werden.

5 Die Verbindungen können zur Behandlung von Kachexie eingesetzt werden. Die anti-kachektische Wirkung kann in TNF-abhängigen Modellen der Kachexie geprüft werden (P. Costelli et al., *J. Clin. Invest.* 95, 2367ff. 10 (1995); J.M. Argiles et al., *Med. Res. Rev.* 17, 477ff. (1997)).

15 PDE IV-Inhibitoren können auch das Wachstum von Tumorzellen hemmen und sind deshalb für die Tumortherapie geeignet (D. Marko et al., *Cell Biochem. Biophys.* 28, 75ff. (1998)). Die Wirkung von PDE IV-Hemmern bei der Tumorbehandlung ist z.B. in der WO 95 35 281, WO 95 17 399 oder WO 96 00 215 beschrieben.

20 PDE IV-Inhibitoren können die Mortalität in Modellen für Sepsis verhindern und eignen sich daher für die Therapie von Sepsis (W. Fischer et al., *Biochem. Pharmacol.* 45, 2399ff. (1993)).

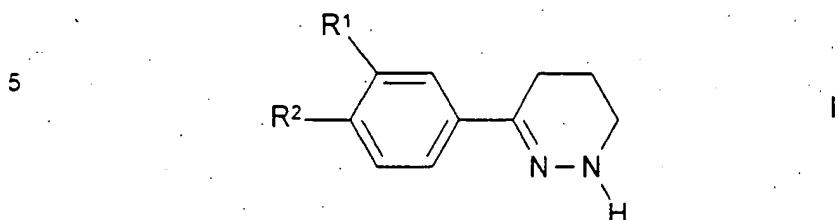
25 Sie können weiterhin zur Behandlung von Gedächtnisstörungen, Atherosklerose, atopische Dermatitis und AIDS eingesetzt werden.

30 Die Wirkung von PDE IV-Hemmern bei der Behandlung von Asthma, entzündlichen Erkrankungen, Diabetes mellitus, atopischer Dermatitis, Psoriasis, AIDS, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen ist z.B. in der EP 77 92 91 beschrieben.

35 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

35 Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

I nach Anspruch 1 sowie deren Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

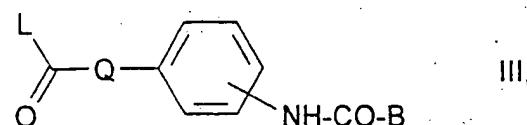


10 worin

R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

15



20

worin

B und Q die angegebenen Bedeutungen haben und

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte
25 OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

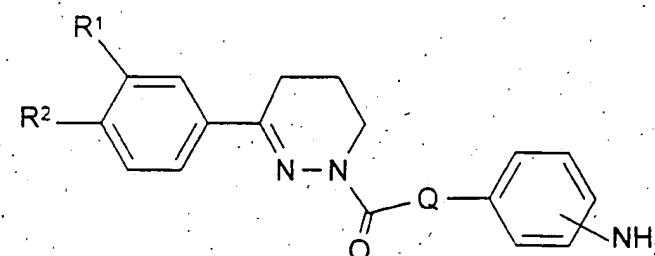
oder

30

daß man eine Verbindung der Formel IV

35

5



IV

worin

10 R^1 , R^2 und Q die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung
der Formel V

B-CO-L

V

15 worin

B die angegebene Bedeutung hat, und
L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe
bedeutet;

20 umsetzt,

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch
Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

25 Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von
inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I
verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft
ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

30 Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^2 , B, Q und L die bei den
Formeln I, II, III, IV und V angegebenen Bedeutungen, sofern nicht
ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

35 A bedeutet vorzugsweise Alkyl, weiter bevorzugt durch 1 bis 5 Fluor-
und/oder Chloratome substituiertes Alkyl.

5 In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl, Isopentyl oder n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Decyl.

10 Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclopropyl und Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch für Cycloheptyl, besonders bevorzugt ist Cyclopentyl.

15 Alkenyl steht vorzugsweise für Allyl, 2- oder 3-Butenyl, Isobut恒yl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 4-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 5-Hexenyl.

20 Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt Propylen oder Butylen.

25 Alkylencycloalkyl hat vorzugsweise 5-10 C-Atome und steht bevorzugt für Methylencyclopropyl, Methylencyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Methylencyclopentyl, Methylencyclohexyl oder Methylencycloheptyl, ferner auch für Ethylencyclopropyl, Ethylencyclobutyl, Ethylencyclopentyl, Ethylencyclohexyl oder Ethylencycloheptyl, Propylencyclopentyl, Propylencyclohexyl, Butylencyclopentyl oder Butylencyclohexyl.

30 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

35 Die Reste R¹ und R² können gleich oder verschieden sein und stehen in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise unabhängig voneinander Hydroxy, -S-CH₃, -SO-CH₃, -SO₂CH₃, F, Cl, Br oder I oder zusammen Methylendioxy. Bevorzugt stehen sie aber jeweils für Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Cyclopentoxy, oder aber für Fluor-, Difluor-, Trifluormethoxy, 1-Fluor-, 2-Fluor-, 1,2-Difluor-, 2,2-Difluor-, 1,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trifluorethoxy.

R¹ steht besonders bevorzugt für Methoxy, Ethoxy, Cyclopentoxy oder Isopropoxy.

R² steht besonders bevorzugt für Methoxy oder Ethoxy.

5 R³ bedeutet bevorzugt R⁴, F, Cl, Br oder I, Hydroxy, OAlkyl, OPh, NO₂, Alkylamino, Cycloalkylamino, Dialkylamino, Alkylcycloalkylamino, NHCOAlkyl, NHCOOCycloalkyl, NSO₂Alkyl, NSO₂Cycloalkyl, NHCOOAlkyl oder NHCOOCycloalkyl, wobei Alkyl und Cycloalkyl eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben. Besonders bevorzugt steht R³ für NO₂, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Pentoxy, Hexyloxy oder Decyloxy, Cl oder F, NCOOCH₃, NCOOC₂H₅, NSO₂CH₃, NCOCH₃ oder NCOCH(CH₃)₂.
10 Der Rest R³ steht besonders bevorzugt in der 3- oder 4-Position des Phenylrings.

15 R⁴ ist vorzugsweise Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl oder Alkylencycloalkyl mit den zuvor angegebenen Bedeutungen. Besonders bevorzugt für R⁴ ist Alkyl oder Cycloalkyl.

20 Der Rest B ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder ein ein- oder mehrfach durch R³ substituierter Phenylring, wobei R³ eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat. B bedeutet ferner bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-

25 Butylphenyl, o-, m- oder p-N,N-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Isopropoxyphenyl, o-, m- oder p-Butoxyphenyl, o-, m- oder p-Pentoxyphenyl, o-, m- oder p-Hexyloxyphenyl, o-, m- oder p-Decyloxyphenyl, o-, m-, p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Acetylaminophenyl, o-, m- oder p-Isopropylcarbonylaminophenyl, o-, m- oder p-Methansulfonylaminophenyl, o-, m- oder p-Ethansulfonylaminophenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonyl-aminophenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonyl-aminophenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dihydroxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-,

30

35

2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl.

5 Der Rest Q fehlt vorzugsweise oder steht bevorzugt für Alkylen, mit den zuvor angegebenen bevorzugten Bedeutungen. Besonders bevorzugt fehlt Q.

10 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

15 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ic ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

20 in Ia R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander OA,
Q fehlt und
B einen unsubstituierten oder mit R³ substituierten
Phenylring
bedeuten;

25 in Ib R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander OA,
Q Methylen und
B einen unsubstituierten oder mit R³ substituierten
Phenylring
bedeuten;

30 in Ic R¹ und R² zusammen -O-CH₂-O-,
Q fehlt und
B einen unsubstituierten oder mit R³ substituierten
Phenylring
bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

In den Verbindungen der Formeln II bis IV haben R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

In den Verbindungen der Formeln III und IV fehlt Q oder steht vorzugsweise für Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt für Propylen oder Butylen.

B hat in den Verbindungen der Formeln III und V die angegebenen bevorzugten Bedeutungen, während L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet.

Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

5 Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

10 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, 15 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

20

Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

25 Die Ausgangsverbindungen der Formeln IV und V sind in der Regel bekannt. Die Verbindungen der Formel IV sind z.B. aus DE 196 32 549 bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.
So ist z.B. die Herstellung von 1-Benzoyl-tetrahydropyridazin in J. Med. Chem. 38, 4878 (1995) beschrieben.

30 In den Verbindungen der Formel V bedeutet der Rest -CO-L eine vor-aktivierte Carbonsäure, vorzugsweise ein Carbonsäurehalogenid.

35 Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V erfolgt unter den gleichen Bedingungen, betreffend die Reak-

tionszeit, Temperatur und Lösungsmittel, wie dies für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III beschrieben ist.

5 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche
10 Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische
15 ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Lauryl-schwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B.
20 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

25 Andererseits können, falls gewünscht, die freien Basen der Formel I aus ihren Salzen mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in Freiheit gesetzt werden.

30 Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.
Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als
35 Phosphodiesterase IV-Hemmer.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit,

5 mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

10 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.

15 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, 20 Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulat, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder ein oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

35 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cAMP(cyclo-Adenosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt,

eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen PDE IV-Inhibitoren bei der Behandlung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, 5 Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS finden.

10

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen entsprechend der Verbindung Rolipram zwischen 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der 15 Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des 25 Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

30

Beispiel 1:

Eine Lösung von 1,1 g 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 180° [erhältlich durch katalytische 35 Hydrierung von 1-(3-Nitrobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 173°, in 150 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von

3,5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur] und 0,6 ml Pyridin in 50 ml Acetonitril wird mit 0,5 g 4-Chlorbenzoylchlorid versetzt und zwei Stunden nachgerührt. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf. Nach Umkristallisation erhält man N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 236°.

Analog erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

10 mit 3-Nitrobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-3-carboxamid, F. 160°;

15 mit 4-Nitrobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-nitrobenzoyl-3-carboxamid, F. 255°;

20 mit 4-Methoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 206°;

25 mit 4-Methylbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methylbenzoyl-3-carboxamid, F. 219°;

30 mit Benzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-benzoyl-3-carboxamid, F. 203°;

35 mit 3,4-Dichlorbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3,4-dichlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 177°;

35 mit 4-Trifluormethylbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-trifluormethylbenzoyl-3-carboxamid, F. 207°;

mit 3-Chlorbenzoylchlorid,

5 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-chlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 121°;

mit 4-Fluorbenzoylchlorid,

10 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-fluorbenzoyl-3-carboxamid, F. 236°;

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

15 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 123°;

15

mit 4-Pentoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-pentoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 145°;

20

mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 174°;

mit 3,4-Dimethoxybenzoylchlorid,

25 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3,4-dimethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 160°;

mit 3-Methylbenzoylchlorid,

30 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methylbenzoyl-3-carboxamid, F. 115°;

mit 3-Methoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 161°.

35

Beispiel 2:

Eine Lösung von 1,1 g 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 154° [erhältlich durch katalytische
5 Hydrierung von 1-(4-Nitrobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 159°, in 150 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von
3,5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur] und 0,6 ml Pyridin in 50 ml
Acetonitril wird mit 0,5 g 4-Nitrobenzoylchlorid versetzt und zwei Stunden
nachgerührt. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf.
10 Nach Umkristallisation erhält man N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-nitrobenzoyl-4-carboxamid, F. 233°.

Analog erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin
15 mit 4-Methoxybenzoylchlorid,
N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 201°;
20 mit 4-Fluorbenzoylchlorid,
N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-fluorbenzoyl-4-carboxamid, F. 193°;
25 mit Benzoylchlorid,
N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-benzoyl-4-carboxamid, F. 186°;
mit 4-Chlorbenzoylchlorid,
30 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-4-carboxamid, F. 200°;
mit 3-Nitrobenzoylchlorid,
35 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-4-carboxamid, F. 233°.

Beispiel 3:

5 Eine Suspension von 4,70 g 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin in 150 ml THF wird mit 2,24 g Kalium-tert.-butylat versetzt und 30 Minuten gerührt. Man gibt 5,44 g 3-Benzoylaminobenzoylchlorid dazu und röhrt 10 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Lösungsmittel wird entfernt und es wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-benzoyl-3-carboxamid, F. 196°.

10 Analog erhält man durch Umsetzung von 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin

15 mit 3-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-aminobenzoylchlorid,
N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3,4-dimethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 183°;

20 mit 3-(3-Methylbenzoyl)-aminobenzoylchlorid,
N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methylbenzoyl-3-carboxamid, F. 171°;

25 mit 3-(3-Chlorbenzoyl)-aminobenzoylchlorid,
N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-chlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 172°;

30 mit 3-(4-Methoxybenzoyl)-aminobenzoylchlorid,
N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 203°.

Beispiel 4:

35 Analog zu Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,
N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 161°;

5 mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,
N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 171°;

10 mit Benzoylchlorid,
N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-benzoyl-4-carboxamid, F. 220°;

15 mit 3-Methylbenzoylchlorid,
N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methylbenzoyl-4-carboxamid, F. 196°;

20 mit 4-Cyclopentyloxybenzoylchlorid,
N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-cyclopentyloxybenzoyl-4-carboxamid, F. 163°;

25 mit 4-Isopropoxybenzoylchlorid,
N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-isopropoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 183°;

30 mit 4-Propoxybenzoylchlorid,
N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-propoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 171°.

Beispiel 5:

5 Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 3-Methylbenzoylchlorid,

10 N-(3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methylbenzoyl-3-carboxamid, F. 144°;

15 mit 4-Methoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 194°;

20 mit 4-Phenylbenzoylchlorid,

N-(3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-phenylbenzoyl-3-carboxamid, F. 140°.

Beispiel 6:

25 Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3,4-diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 4-Chlorbenzoylchlorid,

30 N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-3-carboxamid, F. 152°;

mit 3-Nitrobenzoylchlorid,

35 N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-3-carboxamid, F. 105°;

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

40 N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 103°;

45 mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 181°.

Beispiel 7:

5

Analog zu Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3,4-diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 4-Chlorbenzoylchlorid,

10

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-4-carboxamid, F. 195°;

mit 3-Nitrobenzoylchlorid,

15

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-4-carboxamid, F. 218°;

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

20

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 103°;

mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

25

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 176°;

mit 4-Methoxybenzoylchlorid,

30

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-4-carboxamid, F. 192°.

Beispiel 8:

35

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

35

mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 160°;

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

5 N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 160°;

mit 4-Methoxybenzoylchlorid,

10 N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 161°;

mit 4-Isopropoxybenzoylchlorid,

15 N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-isopropoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 168°;

mit 3-Nitrobenzoylchlorid,

20 N-(3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-nitrobenzoyl-3-carboxamid, F. 194°.

20 Beispiel 9:

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

25 mit 4-Ethoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 176°;

mit 4-Butoxybenzoylchlorid,

30 N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 143°;

mit 4-Pentoxybenzoylchlorid,

35 N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-pentoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 140°;

mit 3-Propoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-propoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 153°;

5 mit 4-Hexyloxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-hexyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 162°;

mit 4-Decyloxybenzoylchlorid,

10 N-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-decyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 130°.

Beispiel 10:

15

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit 4-Isopropoxybenzoylchlorid,

20 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-isopropoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 108°;

mit 3-Ethoxybenzoylchlorid,

25 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 142°;

mit 3-Butoxybenzoylchlorid,

30 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 144°;

mit 3-Hexyloxybenzoylchlorid,

35 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-hexyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 137°;

mit 4-Decyloxybenzoylchlorid,

1 N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-decyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 123°;

5 mit 3-Methoxycarbonylaminobenzoylchlorid,
N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methoxycarbonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 193°;

10 mit 3-Ethoxycarbonylaminobenzoylchlorid,
N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-ethoxycarbonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 221°;

15 mit 3-Methansulfonylaminobenzoylchlorid,
N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-methansulfonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 174°;

20 mit 4-Methoxycarbonylaminobenzoylchlorid,
N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxycarbonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 234°;

25 mit 4-Ethoxycarbonylaminobenzoylchlorid,
N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxycarbonylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 221°;

30 mit 4-Acetylaminobenzoylchlorid,
N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-acetylaminobenzoyl-3-carboxamid, F. 244°.

Beispiel 11:

Analog zu Beispiel 2 erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

5

mit 4-Acetylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-acetylaminobenzoyl-4-carboxamid, F. >266°;

10

mit 4-Isopropylcarbonylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-isopropylcarbonylaminobenzoyl-4-carboxamid, F. >260°;

15

mit 4-Methoxycarbonylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxycarbonylaminobenzoyl-4-carboxamid, F. 275°;

20

mit 4-Ethoxycarbonylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-ethoxycarbonylaminobenzoyl-4-carboxamid, F. 246°;

25

mit 4-Methansulfonylaminobenzoylchlorid,

N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methansulfonylaminobenzoyl-4-carboxamid, F. >260°.

30

Beispiel 12:

Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3,4-diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

35

mit 4-Pentoxybenzoylchlorid,

N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-pentoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 145°;

mit 3-Propoxybenzoylchlorid,

5 N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-propoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 112°;

mit 3-Butoxybenzoylchlorid,

10 N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-butoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 120°;

mit 3-Hexyloxybenzoylchlorid,

15 N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-hexyloxybenzoyl-3-carboxamid, F. 151°;

mit 3-Ethoxybenzoylchlorid,

20 N-(3-(3,4-Diethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-ethoxybenzoyl-3-carboxamid, F. 141°.

20. Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

25 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

30 Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

35

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

10

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

15

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten geprägt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

20

Beispiel F: Dragees

25

Analog Beispiel E werden Tabletten geprägt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

30

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

35

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und
5 füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus.
Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprührt werden. Ein Sprühstoß
(etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

10

15

20

25

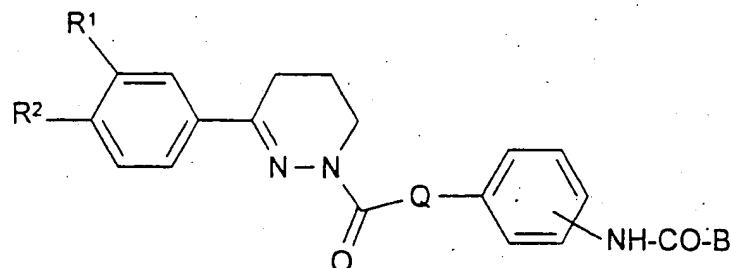
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

15

B einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch R³ substituierten Phenylring,

20

Q fehlt oder Alkylen mit 1-4 C-Atomen,

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander -OR⁴, -S-R⁴, -SO-R⁴, -SO₂-R⁴ oder Hal,

R¹ und R² zusammen auch -O-CH₂-O-,

R³ R⁴, Hal, OH, OR⁴, OPh, NO₂, NHR⁴, N(R⁴)₂, NHCOR⁴, NHSO₂R⁴ oder NHCOOR⁴,

R⁴ A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 5-10 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,

A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann und

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

35

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

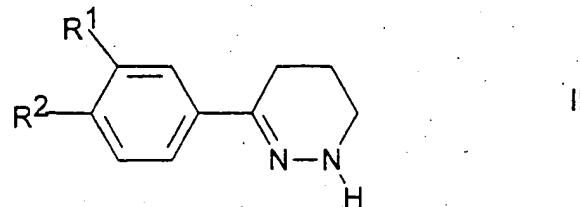
2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

5 (a) N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-chlorbenzoyl-3-carboxamid;
 (b) N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-pentoxybenzoyl-3-carboxamid;
 (c) N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-4-methoxybenzoyl-3-carboxamid;
 (d) N-(3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-1-ylcarbonyl)-phenyl)-3-chlorbenzoyl-3-carboxamid.

10

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

15



20

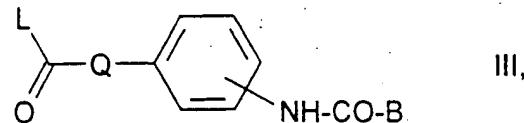
worin

R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen haben,

25

mit einer Verbindung der Formel III

30



worin

35

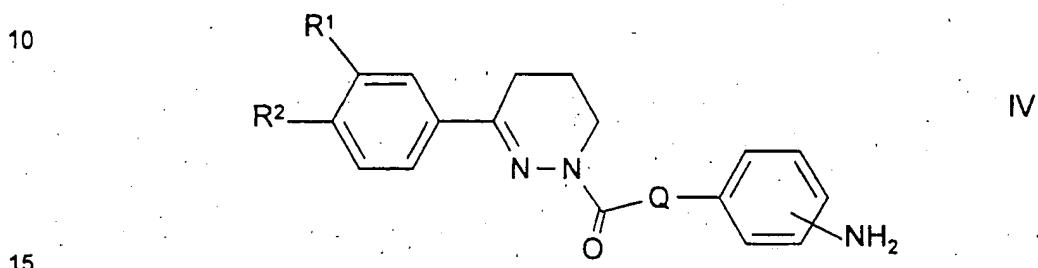
B und Q die angegebenen Bedeutungen haben, und

5 L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

10 umsetzt,

15 oder

20 daß man eine Verbindung der Formel IV



30 worin

35 R¹, R² und Q die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V



45 worin

50 B die angegebene Bedeutung hat, und

55 L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

60 umsetzt,

65 und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

70 4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Phosphodiesterase IV-Hemmer.
- 5 6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate.
- 10 7. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 15 8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.
- 20 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.
- 25 10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.
- 30 11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.
- 35 12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate bei der Bekämpfung von Krankheiten.

5

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/EP 99/03151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D237/04 C07D405/04 A61K31/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 32 549 A (MERCK) 19 February 1998 (1998-02-19) cited in the application page 1. - page 12	1, 3-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

25 August 1999

03/09/1999

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03151

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19632549 A	19-02-1998	AU	4013397 A	06-03-1998
		CZ	9900493 A	12-05-1999
		WO	9806704 A	19-02-1998
		EP	0922036 A	16-06-1999
		NO	990676 A	12-02-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/03151

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D237/04 C07D405/04 A61K31/50

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
A.	DE 196 32 549 A (MERCK) 19. Februar 1998 (1998-02-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 1 - Seite 12 -----	1,3-10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25. August 1999

03/09/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03151

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19632549 A	19-02-1998	AU 4013397 A	06-03-1998
		CZ 9900493 A	12-05-1999
		WO 9806704 A	19-02-1998
		EP 0922036 A	16-06-1999
		NO 990676 A	12-02-1999